



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 102 30 874 A1 2004.01.22

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: 102 30 874.8

(22) Anmeldetag: 09.07.2002

(43) Offenlegungstag: 22.01.2004

Date no good
(51) Int Cl. 7: **C07K 5/078**
C07D 277/32, A61K 38/05

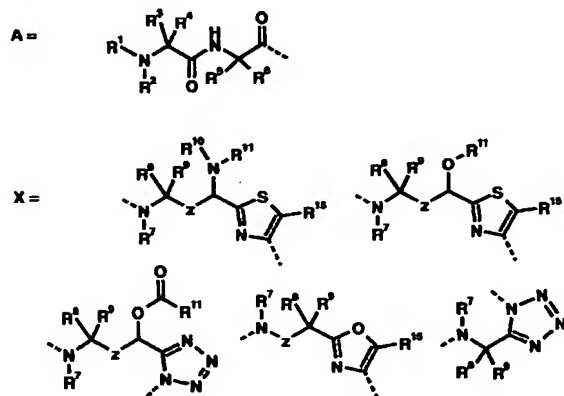
(71) Anmelder:
Morphochem AG Aktiengesellschaft für
kombinatorische Chemie, 81379 München, DE

(72) Erfinder:
Dömling, Alexander, Dr., 81243 München, DE;
Henkel, Bernd, Dr., 82166 Gräfelfing, DE; Beck,
Barbara, 82140 Olching, DE; Illgen, Katrin, Dr.,
82152 Planegg, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: Neue Tubulysinanaloga

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft
Tubulysinderivate mit cytotatischer Wirkung der allgemei-
nen Formel A-X-Y, worin

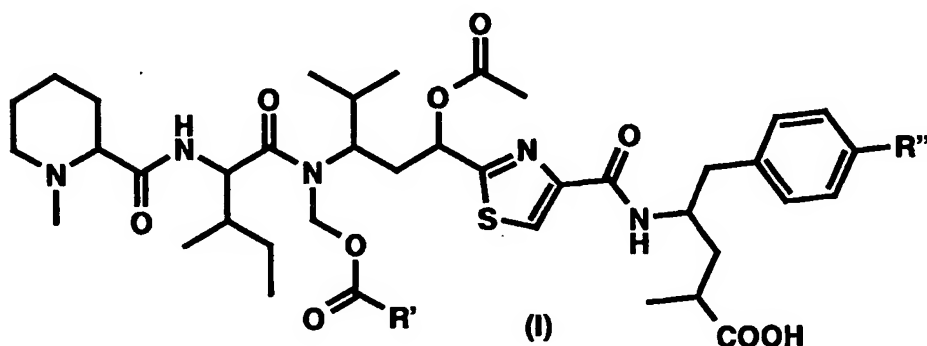


und Y eine Gruppe der Formel -COR¹², -CONR¹²R¹³ oder
-COOR¹² ist.

Beschreibung

[0001] Die Vorliegende Erfindung betrifft neue Tubulysinanaloga sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Behandlung von Krebserkrankungen.

[0002] Die Tubulysine wurden erstmals von der Gruppe von Höfle und Reichenbach (GBF Braunschweig) aus einer Kulturbrühe von Stämmen des Myxobakteriums *Archangium gephyra* isoliert (F. Sasse et al. J. Antibiot. 2000, 53, 879–885; WO9813375; DE 10008089). Diese Verbindungen haben eine ausgesprochen hohe cytotoxische Aktivität gegenüber Säugetierzelllinien mit IC_{50} -Werten im picomolaren Bereich und sind daher in als potentielle Krebsmedikamente von grossem Interesse. Tubulysine (I) sind Tetrapeptide, die drei ungewöhnliche Aminosäuren enthalten, was ihre Synthese zu einer Herausforderung für die organische Synthesechemie macht.



[0003] Tubulysin A: $R' = CH_2CH(CH_3)_2$; $R'' = OH$

Tubulysin B: $R' = CH_2CH_2CH_3$; $R'' = OH$

Tubulysin C: $R' = CH_2CH_3$; $R'' = OH$

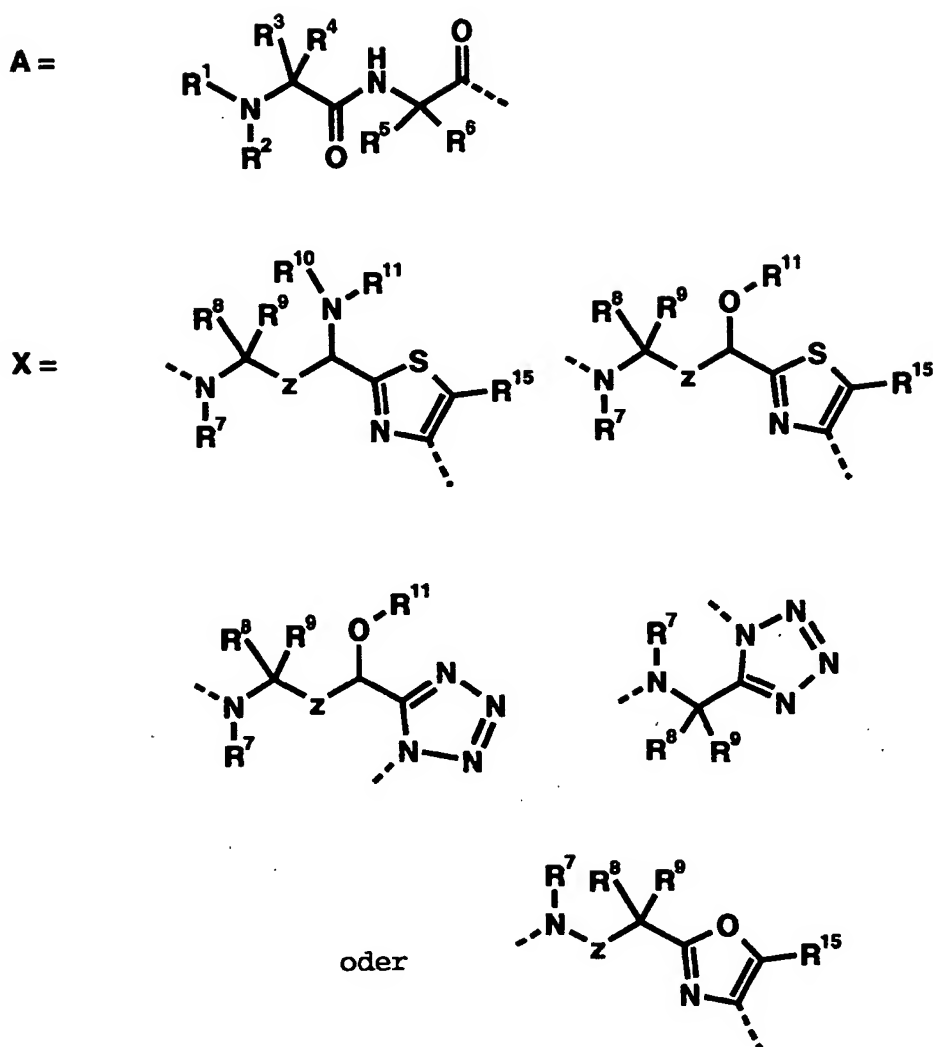
Tubulysin D: $R' = CH_2CH(CH_3)_2$; $R'' = H$

Tubulysin E: $R' = CH_2CH_2CH_3$; $R'' = H$

Tubulysin F: $R' = CH_2CH_3$; $R'' = H$

[0004] Ziel der vorliegenden Erfindung war es, neue Tubulysinanaloga bereitzustellen, die eine höhere Wirksamkeit bzw. bessere pharmakologische Eigenschaften als die Naturstoffe aufweisen.

[0005] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel A-X-Y (II), worin



und Y eine Gruppe der Formel $-\text{COR}^{12}$, $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ oder $-\text{COOR}^{12}$, worin z ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, eine CH_2 -Gruppe oder eine Gruppe der Formel NR^{14} sowie die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} und R^{15} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Arylalkyl- oder ein Heteroarylrest, oder zwei der Reste gemeinsam Teil eines Cycloalkyl- oder Heterocycloalkylring-systems sind,

wobei Verbindungen der Formel (I), worin R' ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, eine Alkenyl- oder eine Aryl- oder eine Heteroarylgruppe und R'' ein Wasserstoffatom, eine OH-, eine Alkyl-, eine Aryl- oder eine Heteroarylgruppe ist, ausgenommen sind,

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben.

[0006] Der Ausdruck Alkyl bezieht sich auf eine gesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe, die 1 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, z.B. die Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, tert-Butyl-, n-Hexyl-, 2,2-Dimethylbutyl-, n-Octyl-, Allyl-, Isoprenyl- oder Hex-2-enyl-Gruppe.

[0007] Die Ausdrücke Alkenyl und Alkynyl beziehen sich auf zumindest teilweise ungesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen, die 2 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, z. B. die Allyl-, Acetylenyl-, Propargyl-, Isoprenyl- oder Hex-2-enyl-Gruppe.

[0008] Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich auf eine Alkyl-, eine Alkenyl- oder eine Alkynyl-Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind (bevorzugt Sauerstoff oder Stickstoff), z.B. eine Alkyloxy-Gruppe wie z.B. Methoxy oder Ethoxy, oder eine Methoxymethyl-, Nitril-, Methylcarboxyalkylester-, Carboxyalkylester- oder 2,3-Dioxyethyl-Gruppe. Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich des weiteren auf eine Carbonsäure oder eine von einer

Carbonsäure abgeleitete Gruppe wie z. B. Acyl, Acyloxy, Carboxyalkyl, Carboxyalkylester z.B. Methyl-carboxyalkylester, Carboxyalkylamid, Alkoxy-carbonyl oder Alkoxy-carbonyloxy.

[0009] Der Ausdruck Cycloalkyl bzw. Cyclo- bezieht sich auf eine gesättigte oder teilweise ungesättigte cyclische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe aufweist, die ein Gerüst bilden, welches 3 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 3 bis 10 Kohlenstoffatome enthält, z.B. die Cyclopropyl-, Cyclohexyl-, Tetralin- oder Cyclohex-2-enyl-Gruppe.

[0010] Der Ausdruck Heterocycloalkyl bzw. Heterocyclo bezieht sich auf eine Cycloalkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind und kann beispielsweise für die Piperidin-, Morpholin-, N-Methylpiperazin- oder N-Phenylpiperazin-Gruppe stehen.

[0011] Die Ausdrücke Alkylcycloalkyl bzw. Heteroalkylcycloalkyl beziehen sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Cycloalkyl- bzw. Heterocycloalkyl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und/oder Heteroalkylgruppen enthalten.

[0012] Der Ausdruck Aryl bzw. Ar bezieht sich auf eine aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe hat, und durch ein Gerüst gebildet wird, das 5 bis 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 5 oder 6 bis 10 Kohlenstoffatome enthält z.B. eine Phenyl-, Naphthyl-, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl-, 2-, 3- oder 4-Ethoxyphenyl-, 4-Carboxyphenylalkyl- oder 4-Hydroxyphenyl-Gruppe.

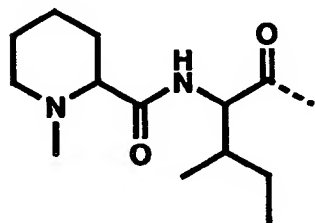
[0013] Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich auf eine Aryl-Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor- oder Schwefelatom ersetzt sind, z.B. die 4-Pyridyl-, 2-Imidazolyl-, 3-Pyrazolyl- und Isochinoliny-Gruppe.

[0014] Die Ausdrücke Aralkyl bzw. Heteroaralkyl beziehen sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- bzw. Heteroaryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und/oder Heteroalkyl- und/oder Cycloalkyl- und/oder Heterocycloalkylgruppen enthalten, z.B. die Tetrahydroisochinoliny-, Benzyl-, 2- oder 3-Ethyl-indolyl- oder 4-Methylpyridino-Gruppe.

[0015] Die Ausdrücke Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Heteroalkyl, Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Aralkyl und Heteroaralkyl beziehen sich auch auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome solcher Gruppen durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH₂ oder NO₂-Gruppen ersetzt sind. Diese Ausdrücke beziehen sich weiterhin auf Gruppen, die mit unsubstituierten Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Aralkyl- oder Heteroaralkyl-Gruppen substituiert sind.

[0016] Verbindungen der Formel (II) können aufgrund ihrer Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren enthalten. Die vorliegende Erfindung umfasst daher sowohl alle reinen Enantiomere und alle reinen Diastereomere, als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis.

[0017] Bevorzugt weist A die folgende Struktur auf:



Des weiteren bevorzugt ist z eine CH₂-Gruppe.

[0018] Weiter bevorzugt weist X die folgenden Strukturen auf:



[0019] Wiederum bevorzugt ist Y eine Gruppe der Formel-CONR¹²R¹³.

[0020] Besonders bevorzugt ist R⁷ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, oder eine Heteroalkylkette.

[0021] Weiter bevorzugt ist R¹¹ ein Wasserstoffatom oder eine Acetylgruppe.

[0022] Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (II) sind Salze von physiologisch akzeptablen Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure oder Salze von organischen Säuren wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Milchsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Trifluoroessigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Salicylsäure. Verbindungen der Formel (II) können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann z.B. während des Herstellungsverfahrens oder als Folge der hygroscopischen Natur der anfänglich wasserfreien Verbindungen der

Formel (II) auftreten. Wenn die Verbindungen der Formel (II) asymmetrische C-Atome enthalten, können sie entweder als Diastereomeren-Gemische, Gemische von Enantiomeren oder als optisch reine Verbindungen vorliegen.

[0023] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten mindestens eine Verbindung der Formel (II) als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvantien.

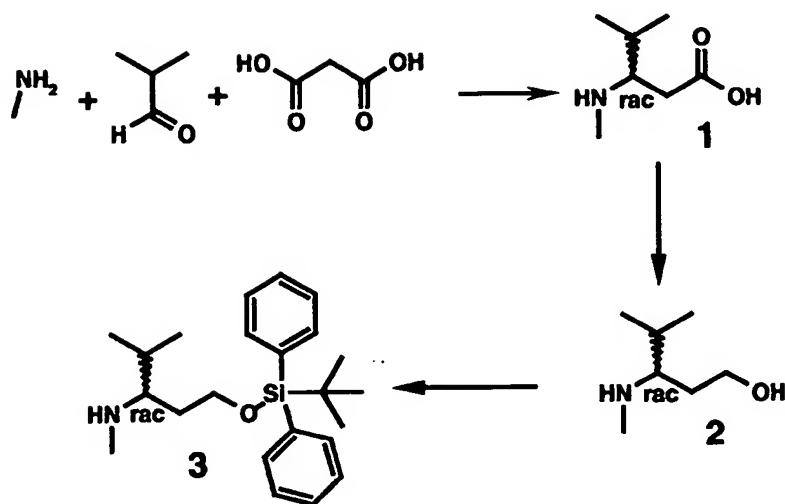
[0024] Die Pro-Drugs, die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, bestehen aus einer Verbindung der Formel (II) und mindestens einer pharmakologisch akzeptablen Schutzgruppe, die unter physiologischen Bedingungen abgespalten wird, z.B. einer Alkoxy-, Aralkyloxy-, Acyl- oder Acyloxy-Gruppe, wie z.B. einer Ethoxy-, Benzyloxy-, Acetyl- oder Acetyloxy-Gruppe. Des weiteren umfasst die vorliegende Erfindung Konjugate, die mindestens eine Verbindung der Formel (II) und einen Antikörper wie z. B. Oligosaccharide, monoklonale Antikörper, Lectine, PSA (Prostata spezifisches Antigen) oder peptidische Vektoren sowie gegebenenfalls einen Linker enthalten. Der Ausdruck Linker bezieht sich auf eine Gruppe, die dazu geeignet ist, Moleküle mit dem Antikörper zu verbinden. Ein Linker kann eine Alkyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylgruppe sein.

[0025] Die therapeutische Verwendung der Verbindungen der Formel (II), ihrer pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate sowie Formulierungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen liegt ebenfalls im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

[0026] Auch die Verwendung dieser Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krebserkrankungen ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Des weiteren sind die vorliegenden Verbindungen bei der Vorbeugung und/oder Behandlung von rheumatoider Arthritis, entzündlichen Erkrankungen, Immunologisch bedingten Krankheiten (z. B. Diabetes Typ 1), Autoimmunkrankheiten sowie weiteren Tumorerkrankungen von großem Interesse. Im allgemeinen werden Verbindungen der Formel (II) unter Anwendung der bekannten und akzeptablen Modi, entweder einzeln oder in Kombination mit einem beliebigen anderen therapeutischen Mittel verabreicht. Solche therapeutisch nützlichen Mittel können auf einem der folgenden Wege verabreicht werden: oral, z.B. als Dragees, überzogene Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, weiche oder harte Kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen; parenteral, z.B. als injizierbare Lösung; rektal als Suppositorien; durch Inhalation, z.B. als Pulverformulierung oder Spray, transdermal oder intranasal. Zur Herstellung solcher Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, überzogenen Tabletten, Dragees und harten Gelatinekapseln kann das therapeutisch verwendbare Produkt mit pharmakologisch inerten, anorganischen oder organischen Arzneimittelträgersubstanzen vermischt werden, z.B. mit Lactose, Sucrose, Glucose, Gelatine, Malz, Silicagel, Stärke oder Derivaten derselben, Talkum, Stearinsäure oder ihren Salzen, Trockenmagermilch und dgl. Zur Herstellung von weichen Kapseln kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett, Polyole einsetzen. Zur Herstellung von flüssigen Lösungen und Sirups kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. Wasser, Alkohole, wäßrige Salzlösung, wäßrige Dextrose, Polyole, Glycerin, pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle verwenden. Für Suppositorien kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett und Polyole verwenden. Für Aerosol-Formulierungen kann man komprimierte Gase, die für diesen Zweck geeignet sind, wie z.B. Sauerstoff, Stickstoff, Edelgase und Kohlendioxid einsetzen. Die pharmazeutisch verwendbaren Mittel können auch Zusatzstoffe zur Konservierung, Stabilisierung, Emulgatoren, Süßstoffe, Aromastoffe, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Puffer, Umhüllungszusatzstoffe und Antioxidantien enthalten.

[0027] Kombinationen mit anderen therapeutischen Mitteln können weitere Wirkstoffe beinhalten, die gewöhnlich zur Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt werden.

Beispiele



Synthese von N-Methyl-β-R,S-valin (1)

[0028] 33.88 Isobutyraldehyd (0.47mol) werden in 200ml Ethanol gelöst. Dann werden 58.8ml (0.47mol) einer 8M Methylamin-Lösung in Ethanol langsam zugetropft unter Eiskühlung. Anschließend werden 50ml THF zugegeben und diese Mischung 1h am Rückfluß erhitzt. Danach wird 48.918 (0.47mol) Malonsäure in kleinen Portionen zugegeben und weitere 5h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit THF gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 50.348 N-Methyl-β-R,S-valin. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 145.2; gefunden: m/z (M+H)⁺ = 146.1.

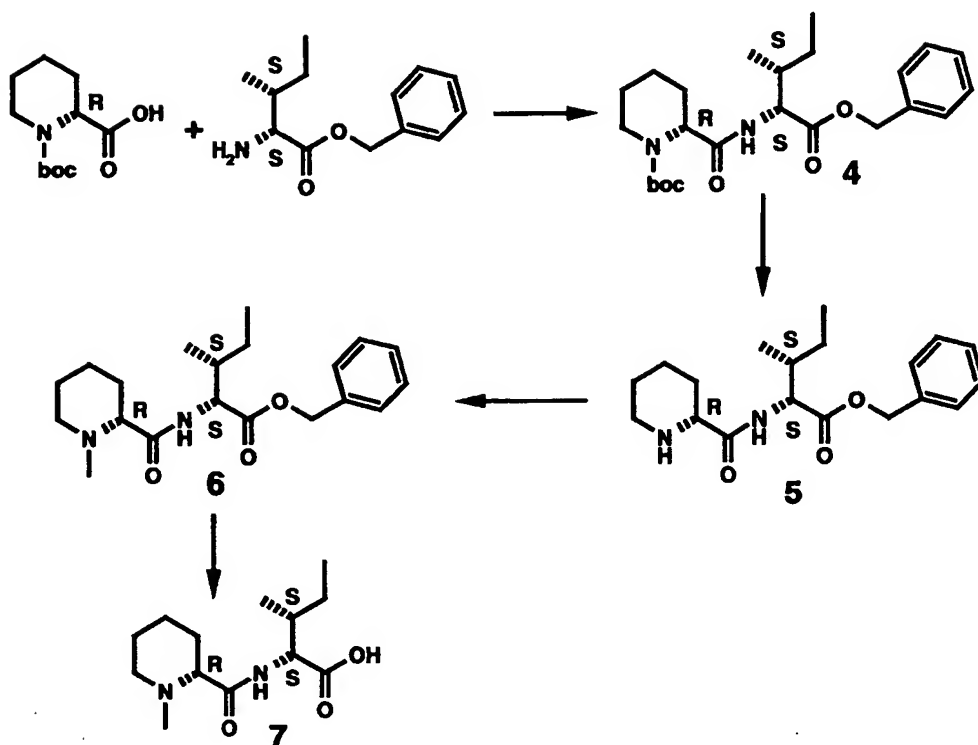
Synthese von N-Methyl-β-R,S-valinol (2)

[0029] Zu einer Lösung von 150ml 1M Lithiumaluminiumhydrid in THF (0.15mol) werden zunächst 135ml absolutes THF und 14.58 (0.1mol) N-Methyl-β-R,S-valin in kleinen Portionen unter Eiskühlung gegeben. Diese Mischung wird dann 4h am Rückfluß gekocht. Anschließend wird noch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird hydrolysiert mit 4ml 12%iger KOH-Lösung und 4ml Wasser. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und zweimal mit je 80ml THF am Rotationsverdampfer ausgekocht. Die Filtrate werden vereint und zur Trockne einrotiert. Das erhaltene Öl wird mittels Destillation fraktioniert (Kp.: 48°C bei 0.5mbar). Ausbeute: 8.288 N-Methyl-β-R,S-valinol. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 131.2; gefunden: m/z (M+H)⁺ = 132.2.

Synthese von N-Methyl-β-R,S-valinoly-tert.-butyldiphenylsilylether (3)

[0030] 2g N-Methyl-β-R,S-valinol (15.24mmol) werden in 20ml absolutem Dichlormethan gelöst zusammen mit 465.5mg Dimethylaminopyridin (3.81mmol) und 2.66ml Triethylamin (19.05mmol). Anschließend werden 4.61ml tert.-Butyldiphenylsilylchlorid (18mmol) zugegeben und diese Mischung über Nacht gerührt. Nun werden 20ml Wasser und 20ml Dichlormethan zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (Eluent: Ethylacetat/Ethanol = 8:2). Ausbeute: 3.948 N-Methyl-β-R,S-valinoly-tert.-butyldiphenylsilylether.

[0031] Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 369.6; gefunden: m/z (M+H)⁺ = 370.5.



Darstellung des Dipeptids (R)-N-Boc-HomoPro-(S,S)-Ile-OBzL (4)

[0032] Zu einer Lösung von 5g (R)-N-Boc-Homoprolin (21.81mmol) in 40ml trockenem DMF werden 7g 2-(1H-Benzotriazol-4-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium Tetrafluoroborat (TBTU) (21.81mmol) sowie 2.4ml N-Methylmorpholin (21.81mmol) gegeben. Nach 10 Minuten werden 7.21g (S,S)-H-Ile-OBzL Tosylat (18.32mmol) und 2ml N-Methylmorpholin (18.32mmol) zugesetzt. Diese Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann 40ml Essigester zugegeben. Die organische Phase wird nun mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Zum Schluß wird das Lösungsmittel abgezogen, wobei das Produkt rein anfällt. Ausbeute 5.548 (R)-N-Boc-HomoPro-(S,S)-Ile-OBzL. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 432.6; gefunden: m/z (M+H)⁺ = 433.6.

Boc-Abspaltung von (R)-N-Boc-HomoPro-(S,S)-Ile-OBzL (5)

[0033] (R)-N-Boc-HomoPro-(S,S)-Ile-OBzL wird in 60ml wasserfreiem THF gelöst und unter Eiskühlung 120ml 4M HCl in Dioxan zugesetzt. Man läßt die Mischung auf Raumtemperatur kommen und rührt noch weitere 5h. Das Lösungsmittel wird evaporiert und das erhaltene Rohprodukt direkt weiterverarbeitet. Ausbeute: 4.1g (R)-H-HomoPro-(S,S)-Ile-OBzL. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 332.5; gefunden: m/z (M+H)⁺ = 333.6.

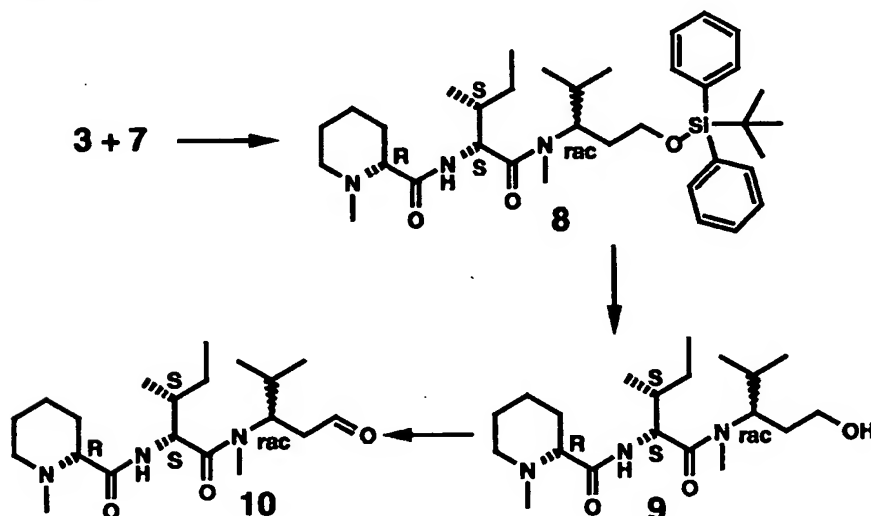
Reduktive Aminierung von (R)-H-HomoPro-(S,S)-Ile-OBzL (6)

[0034] 4.1g (R)-HomoPro-(S,S)-Ile-OBzL (12.3mmol) werden in 20ml Methanol gelöst und mit 10ml 37%iger Formalinlösung (123mmol) versetzt. Mit Essigsäure wird pH 5–6 eingestellt und 1.9328 Natriumcyanoborhydrid (30.75mmol) portionsweise zugesetzt. Es wird 16h bei Raumtemperatur gerührt und dann die Reaktion mit konz. HCl angesäuert. Das Lösungsmittel wird abgezogen und Wasser zugesetzt. Mit festem NaOH wird pH 12 eingestellt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel abgezogen. Das resultierende Öl wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (Eluent: Ethylacetat : n-Heptan = 1:1). Ausbeute: 3.98 (R)-N-Methyl-HomoPro-(S,S)-Ile-OBzL. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 346.5; gefunden: m/z (M+H)⁺ = 347.4.

Hydrierung von (R)-N-Methyl-HomoPro-(S,S)-Ile-OBzL (7)

[0035] 3.9g (R)-N-Methyl-HomoPro-(S,S)-Ile-OBzL (11.26mmol) werden in 30ml Methanol gelöst und 1.2g Pd

(10% auf C) zugesetzt. Die Mischung wird zunächst mit Stickstoff gespült und anschließend 10 Minuten Wasserstoff durch die Suspension geleitet. Es wird noch weitere 2h unter Wasserstoff gerührt (Wasserstoffballons) und dann der Katalysator über Celite abfiltriert, welches zweimal mit Methanol nachgewaschen wird. Nach der Evaporation des Lösungsmittels wird ein Öl erhalten, das nach Lyophilisation ein weißes Pulver ergibt. Ausbeute: 2.7g (R)-N-Methyl-HomoPro-(S,S)-Ile-OH. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 256.4; gefunden: m/z (M+H)⁺ = 257.4.



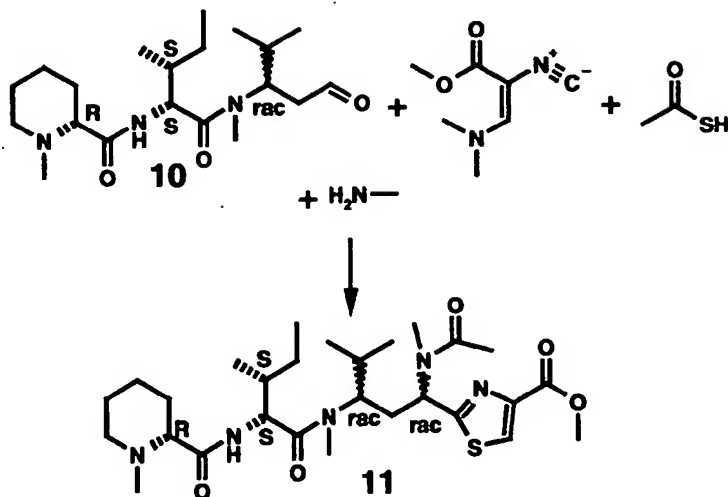
[0036] Kupplung von (R)-N-Methyl-HomoPro-(S,S)-Ile-OH mit N-Methyl-β-R,S-valinoyl-tert.butylidiphenylsilylether (8) 3.5228 (R)-N-Methyl-HomoPro-(S,S)-Ile-OH (13.74mmol) werden in 15ml absolutem DMF gelöst und 2.1048 Hydroxybenzotriazol (13.74mmol) sowie 2.151ml Diisopropylcarbodiimid (13.74mmol) zugesetzt. Nach 15minütigem Rühren werden 4.2328 N-Methyl-β-R,S-valinoyl-tert.butylidiphenylsilylether (11.45mmol) zugegeben und die Mischung 16h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Diisopropylhamstoff wird abfiltriert und dann die Lösung zur Trockne einrotiert. Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und restlicher Hamstoff abfiltriert. Die Dichlormethan-Lösung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abgetrennt und und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC gereinigt (Reversed Phase-C18-Phase, Eluent Methanol+0.5%Essigsäure/Wasser+0.5% Essigsäure). Ausbeute: 3.918. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 608.0; gefunden: m/z (M+H)⁺ = 609.0.

Abspaltung der tert. Butyldiphenylsilyl-Schutzgruppe von (8) (9)

[0037] 3.918 (8) (6.43mmol) werden in 30ml Tetrahydrofuran abs. gelöst. Dann werden tropfenweise 2.223ml Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (1M in THF) (7.72mmol) zugegeben und 2h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird mit 8ml Wasser hydrolysiert und Tetrahydrofuran abrotiert. Die Lösung wird neutralisiert und fünfmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden noch zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abtrennen des Trockenmittels wird zur Trockne einrotiert. Das Rohprodukt wird dann direkt weiterverarbeitet. Ausbeute wurde nicht bestimmt, da sich noch Diphenyltert.butylsilanol im Gemisch befindet. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 369.6; gefunden: m/z (M+H)⁺ = 370.5.

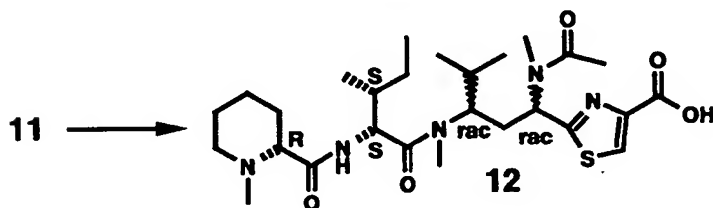
Sworn-Oxidation von (9) zu (10)

[0038] 0.665ml Oxalylchlorid (7.75mmol) werden einem 250ml-Kolben unter Stickstoff in 25ml absolutem Dichlormethan gelöst und auf -70°C runtergekühlt. Dann werden langsam 1.188ml Dimethylsulfoxid (16.73mmol) in 5ml Dichlormethan zuge tropft (Temperatur nicht über -60°C) und noch weitere 30 Minuten bei tiefer Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung (6ml) von (9) (6.43mmol) in Dichlormethan zuge tropft (Temperatur nicht über -60°C). Es wird nochmals 30 Minuten gerührt und bei tiefer Temperatur 4.459ml Triethylamin (32.17mmol) zugegeben. Sobald die Mischung Raumtemperatur erreicht hat, werden 15ml Wasser zugegeben und noch weitere 10 Minuten gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird zur Trockne einrotiert. Das erhaltene Rohprodukt wurde im nächsten Schritt weiterverarbeitet, Ausbeute konnte deshalb nicht bestimmt werden. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 367.6; gefunden:

m/z (M+H)⁺ = 368.5.

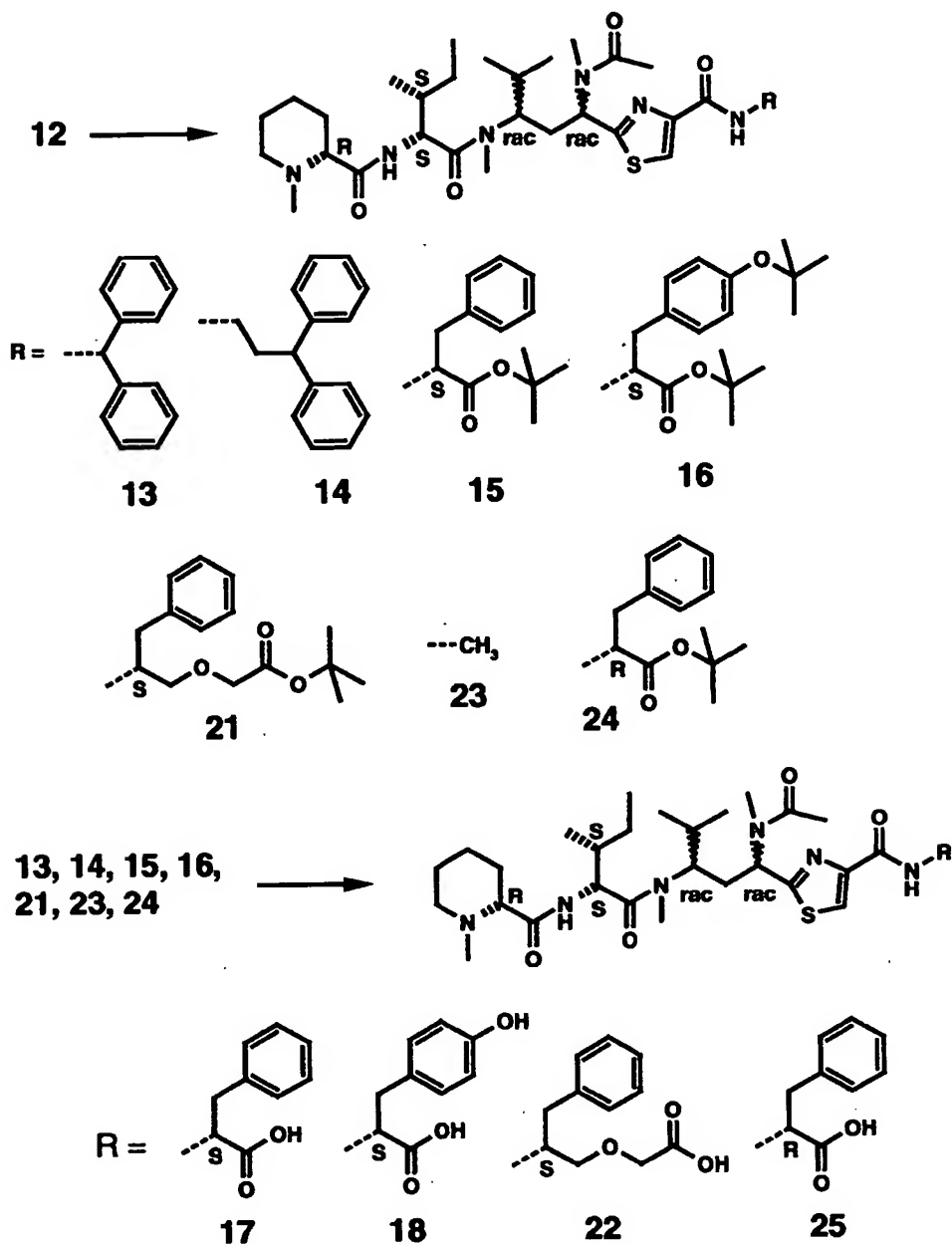
Thiazolsynthese (11)

[0039] 0.695ml Methylamin-Lösung (33% in Ethanol) (7.72mmol) werden zu (10) in 20ml absolutem Methanol gegeben und 1h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 991.3mg 3-Dimethylamino-2-isocyanato-acrylsäuremethylester (6.43mmol) und 0.457ml Thioessigsäure (6.43mmol) zugegeben und 16h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird dann abgezogen und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Reversed Phase-C18-Phase, Eluent Methanol+0.5%Essigsäure/Wasser + 0.5% Essigsäure). Ausbeute: 1.294g. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 565.8; gefunden: m/z (M+H)⁺ = 566.7.



Verseifung von (11) zu (12)

[0040] 1.2948 (11) (2.29mmol) werden in 20ml Tetrahydrofuran gelöst und 220mg LiOH (9.16mmol) in 20ml Wasser zugegeben. Diese Mischung wird 16h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 2N HCl neutralisiert. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mittels präparativer HPLC von LiCl befreit (Reversed Phase-C18-Phase, Eluent Methanol+0.5%Essigsäure/ Wasser+0.5% Essigsäure). Ausbeute: 1.148. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 551.8; gefunden: m/z (M+H)⁺ = 552.7.



Kupplung von (12) mit α -Aminodiphenylmethan (13)

[0041] 49.5mg (12) (0.09mmol) werden in 3ml absolutem DMF gelöst und 18.6mg 6-Chlorhydroxybenzotriazol (0.11mmol) sowie 0.014ml Diisopropylcarbodiimid (0.11mmol) zugegeben. Diese Mischung wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann 0.062ml α -Aminodiphenylmethan (0.36mmol) zugesetzt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, die Lösung dann filtriert und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Reversed Phase-C18-Phase, Eluent Methanol+0.5%Essigsäure/Wasser+0.5% Essigsäure). Ausbeute: 35mg. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 717.0; gefunden: m/z (M+H)⁺ = 718.1.

Kupplung von (12) mit 3,3-Diphenylpropylamin (14)

[0042] 49.5mg (12) (0.09mmol) werden in 3ml absolutem DMF gelöst und 18.6mg 6-Chlorhydroxybenzotriazol (0.11mmol) sowie 0.014ml Diisopropylcarbodiimid (0.11mmol) zugegeben. Diese Mischung wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann 76mg 3,3-Diphenylpropylamin (0.36mmol) zugesetzt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, die Lösung dann filtriert und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Reversed Phase-C18-Phase, Eluent Methanol+0.5%Essigsäure/Wasser+0.5% Essigsäure). Ausbeute: 31mg. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 745.0; gefunden: m/z (M+H)⁺ = 746.1.

Kupplung von (12) mit S-Phenylalanintert.butylester (15)

[0043] 49.5mg (12) (0.09mmol) werden in 3ml absolutem DMF gelöst und 18.6mg 6-Chlorhydroxybenzotriazol (0.11mmol) sowie 0.014ml Diisopropylcarbodiimid (0.11mmol) zugegeben. Diese Mischung wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann 24.3mg S-Phenylalanintert.butylester (0.11mmol) zugesetzt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, die Lösung dann filtriert und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Reversed Phase-C18-Phase, Eluent Methanol+0.5%Essigsäure/Wasser+0.5% Essigsäure). Ausbeute: 26mg. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 755.0; gefunden: m/z (M+H)⁺ = 756.2.

Kupplung von (12) mit S-Tyrosin-O-tert.-butylether-tert.-butylester (16)

[0044] 49.5mg (12) (0.09mmol) werden in 3ml absolutem DMF gelöst und 18.6mg 6-Chlorhydroxybenzotriazol (0.11mmol) sowie 0.014ml Diisopropylcarbodiimid (0.11mmol) zugegeben. Diese Mischung wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann 32.3mg S-Tyrosin-O-tert.-butylether-tert.-butylester (0.11mmol) zugesetzt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, die Lösung dann filtriert und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Reversed Phase-C18-Phase, Eluent Methanol+0.5%Essigsäure/Wasser+0.5% Essigsäure). Ausbeute: 28mg. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 827.1; gefunden: m/z (M+H)⁺ = 828.0.

Entschützung von (15) zu (17)

[0045] 26mg (15) (0.034mmol) werden in 2ml absolutem Dichlormethan gelöst und dann 2ml Trifluoressigsäure zugegeben. Diese Mischung wird 1h bei Raumtemperatur gerührt und dann unter Zusatz von n-Heptan zur Trockne einrotiert. Produkt fällt rein an. Ausbeute: 20mg. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 698.9; gefunden: m/z (M+H)⁺ = 699.5.

Entschützung von (16) zu (18)

[0046] 28mg (16) (0.034mmol) werden in 2ml absolutem Dichlormethan gelöst und dann 2ml Trifluoressigsäure zugegeben. Diese Mischung wird 1h bei Raumtemperatur gerührt und dann unter Zusatz von n-Heptan zur Trockne einrotiert. Produkt fällt rein an. Ausbeute: 18mg. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 714.9; gefunden: m/z (M+H)⁺ = 715.6.

Kupplung von Benzyloxycarbonyl-S-phenylalaninol mit Bromessigsäure-tert.-butyl-ester (19)

[0047] 1.1418 Benzyloxycarbonyl-S-phenylalaninol (4mmol) werden mit 160mg Natriumhydrid-Dispersion (60%ig in Mineralöl) in 20ml absolutem THF umgesetzt. Nach beender Wasserstoffentwicklung werden 1.182ml Bromessigsäure-tert.-butylester (8mmol) zugegeben und 48h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird zur Trockne einrotiert und das Produkt mittels präparativer HPLC gereinigt. (Reversed Phase-C18-Phase, Eluent Methanol+0.5%Essigsäure/Wasser +0.5% Essigsäure). Ausbeute: 805mg. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 399.5; gefunden: m/z (M+H)⁺ = 400.3.

Abspaltung der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe von (19) (20)

[0048] 805mg (19) (2.02mmol) werden in 15ml Methanol unter Inertgas gelöst und 800mg Palladium auf Aktivkohle (10%) zugesetzt. Kolben wird mit einem Septum verschlossen und mit zwei Wasserstoffballons verknüpft. Es wird 16h bei Raumtemperatur gerührt und danach der Katalysator über Celite abfiltriert und mehrmals mit Methanol nachgewaschen. Zum Schluß wird das Lösungsmittel abgezogen. Ausbeute: 482mg. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 265.4; gefunden: m/z (M+H)⁺ = 266.3.

Kupplung von (12) mit (20) (21)

[0049] 49.5mg (12) (0.09mmol) werden in 3ml absolutem DMF gelöst und 16.8mg Hydroxybenzotriazol Hydrat (0.11mmol) sowie 0.014ml Diisopropylcarbodiimid (0.11mmol) zugegeben. Diese Mischung wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann 29.2mg (20) (0.11mmol) zugesetzt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, die Lösung dann filtriert und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Reversed Phase-C18-Phase, Eluent Methanol+0.5%Essigsäure/Wasser+0.5% Essigsäure). Ausbeute: 22mg. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 799.1; gefunden: m/z (M+H)⁺ = 800.2.

Entschützung von (21) zu (22)

[0050] 22mg (21) (0.028mmol) werden in 2ml absolutem Dichlormethan gelöst und dann 2ml Trifluoressigsäure zugegeben. Diese Mischung wird 1h bei Raumtemperatur gerührt und dann unter Zusatz von n-Heptan zur Trockne einrotiert. Produkt fällt rein an. Ausbeute: 16mg.

Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 757.0; gefunden: m/z (M+H)⁺ = 758.2.

Kupplung von (12) mit Methylamin (23)

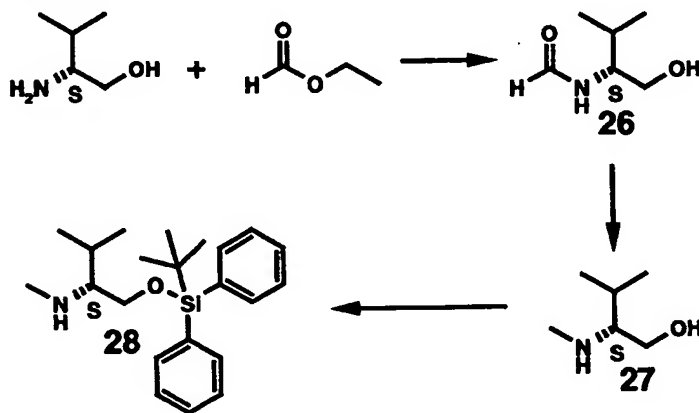
[0051] 49.5mg (12) (0.09mmol) werden in 3ml absolutem DMF gelöst und 18.6mg 6-Chlorhydroxybenzotriazol (0.11mmol) sowie 0.014ml Diisopropylcarbodiimid (0.11mmol) zugegeben. Diese Mischung wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann 0.22ml Methylamin-Lösung (2M in THF) (0.44mmol) zugesetzt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, die Lösung dann filtriert und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Reversed Phase-C18-Phase, Eluent Methanol+0.5%Essigsäure/Wasser+0.5% Essigsäure). Ausbeute: 14mg. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 564.8; gefunden: m/z (M+H)⁺ = 565.7.

Kupplung von (12) mit R-Phenylalanintert.butylester (24)

[0052] 49.5mg (12) (0.09mmol) werden in 3ml absolutem DMF gelöst und 16.8mg Hydroxybenzotriazol (0.11mmol) sowie 0.014ml Diisopropylcarbodiimid (0.11mmol) zugegeben. Diese Mischung wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann 24.3mg R-Phenylalanintert.butylester (0.11mmol) zugesetzt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, die Lösung dann filtriert und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Reversed Phase-C18-Phase, Eluent Methanol+0.5%Essigsäure/Wasser+0.5% Essigsäure). Ausbeute: 23mg. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 755.0; gefunden: m/z (M+H)⁺ = 756.2.

Entschützung von (24) zu (25)

[0053] 23mg (24) (0.03mmol) werden in 2ml absolutem Dichlormethan gelöst und dann 2ml Trifluoressigsäure zugegeben. Diese Mischung wird 1h bei Raumtemperatur gerührt und dann unter Zusatz von n-Heptan zur Trockne einrotiert. Produkt fällt rein an. Ausbeute: 18mg. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 698.9; gefunden: m/z (M+H)⁺ = 699.5.



Synthese von N-Formyl-S-valinol (26)

[0054] 10g S-Valinol (97mmol) werden in 50ml Ethylformiat gelöst und 1h am Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird abrotiert und der Rückstand im Vakuum destilliert (Kp.: 153°C bei 0.5mbar). Ausbeute: 8.4g. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 131.2; gefunden: m/z (M+H)⁺ = 132.3.

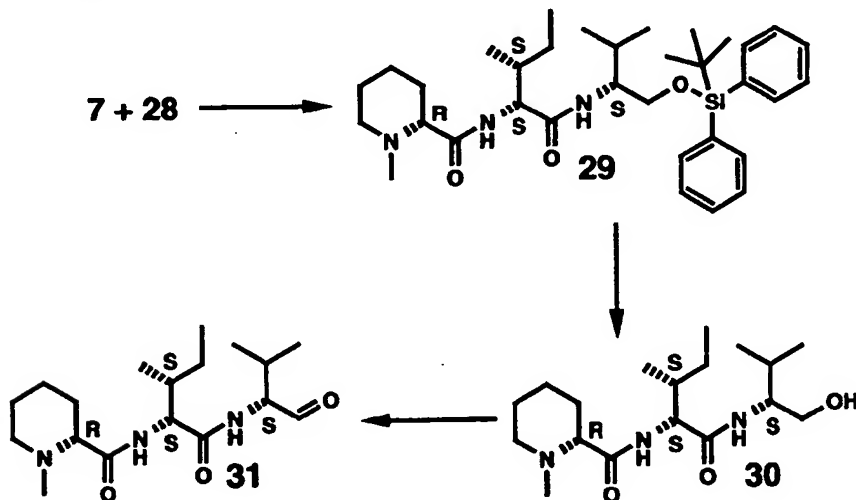
Synthese von N-Methyl-S-valinol (27)

[0055] 8.4g N-Formyl-S-valinol (64mmol) werden in 40 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und tropfenweise zu einem Gemisch aus 5.7g Lithiumaluminiumhydrid (150mmol) in 200ml absolutem Tetrahydrofuran gegeben. Diese Mischung wird nun 16h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden portionsweise 30g Natriumsulfat Decahydrat und 18ml Wasser zugesetzt und für weitere 3h bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wird nun abfiltriert und das Filtrat zur Trockne einrotiert. Der resultierende Rückstand wird im Vakuum fraktioniert (Kp.: 93°C bei 54mbar). Ausbeute: 3.7g. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 117.2 ge-

funden: m/z $(M+H)^+ = 118.1$.

Synthese von N-Methyl-S-valinoyl-tert.butylidiphenylether (28)

[0056] 1.648 N-Methyl-S-valinol (14mmol) werden in 10ml absolutem Dichlormethan gelöst und 427mg Dimethylaminopyridin (3.5mmol) sowie 2.44ml Triethylamin (17.5mmol) zugegeben. Anschließend werden 4.3ml tert-Butylidiphenylsilylchlorid zugesetzt und 16h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden jeweils 10ml Wasser und Tetrahydrofuran zur Mischung gegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und danach die Lösung zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (Eluent: Ethylacetat/Ethanol = 8:2). Ausbeute: 3.168. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 355.6 gefunden: m/z $(M+H)^+ = 366.6$.



Kupplung von (R)-N-Methyl-HomoPro-(S,S)-Ile-OH mit N-Methyl-S-valinoyl-tert.butylidiphenylsilylether (29)

[0057] 1.54g (R)-N-Methyl-HomoPro-(S,S)-Ile-OH (6mmol) werden in 10ml absolutem DMF gelöst und 1.028 6-Chlorhydroxybenzotriazol (6mmol) sowie 0.939ml Diisopropylcarbodiimid (6mmol) zugesetzt. Diese Mischung wird 15 Minuten gerührt und dann 2.56g N-Methyl-S-valinoyl-tert.butylidiphenylether (7.2mmol) zugegeben. Es wird 16h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel evaporiert und der Rückstand mittels präparativer HPLC getrennt (Reversed Phase-C18-Phase, Eluent Methanol+0.5% Essigsäure/Wasser+0.5% Essigsäure). Ausbeute: 1.06g. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 593.9 gefunden: m/z $(M+H)^+ = 594.8$.

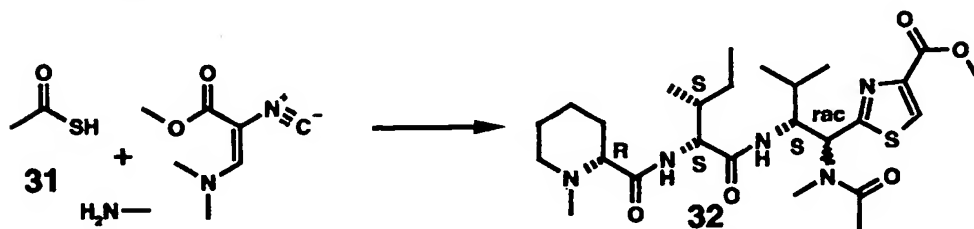
Abspaltung der tert.-Butylidiphenylsilyl-Schutzgruppe von (29) zu (30)

[0058] 1.068 (29) (1.79mmol) werden in 10ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und 2.15ml Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (1M Lösung in Tetrahydrofuran) (2.15mmol) zugetropft. Es wird 16h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 3ml Wasser hydrolysiert. Tetrahydrofuran wird abrotiert und der Rückstand fünfmal mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Extrakte werden mit NaCl-Lösung ausgeschüttelt und dann über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel evaporiert. Rohausbeute: 1.058 (enthält noch abgespaltene Silylschutzgruppe). Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 355.5 gefunden: m/z $(M+H)^+ = 356.5$.

Swern-Oxidation von (30) zu (31)

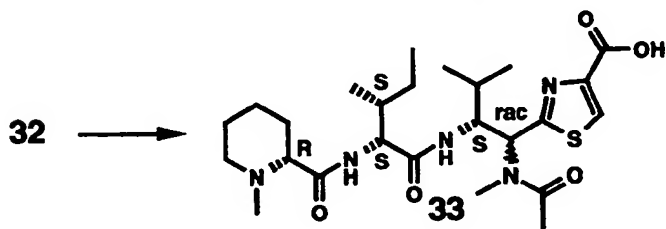
[0059] In einem 100ml-Kolben unter Stickstoff werden 0.316ml Oxalylchlorid (1.98mmol) in 3ml wasserfreiem Dichlormethan vorgelegt und auf -70°C abgekühlt. Man tropft dann langsam eine Mischung von 0.305ml Dimethylsulfoxid (4.29mmol) in 0.6ml Dichlormethan zu (Gasentwicklung, Temperatur nicht über -60°C) und rührt dann noch 30 Minuten. Dann tropft man eine Lösung von 587mg (30) (1.65mmol) in 2ml Dichlormethan zu (Temperatur nicht über -60°C). Es wird nochmal 30 Minuten gerührt und dann bei tiefer Temperatur 1.146ml Triethylamin (8.25mmol) zugegeben. Dann läßt man die Mischung zur Raumtemperatur kommen und tropft 10ml Wasser zu und läßt dann noch 10 Minuten rühren. Die Phasen werden dann getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen werden über Nat-

iumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und die resultierende Lösung zur Trockne einrotiert. Ausbeute: 636mg Rohprodukt. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 353.5 gefunden: m/z $(M+H)^+ = 354.5$.



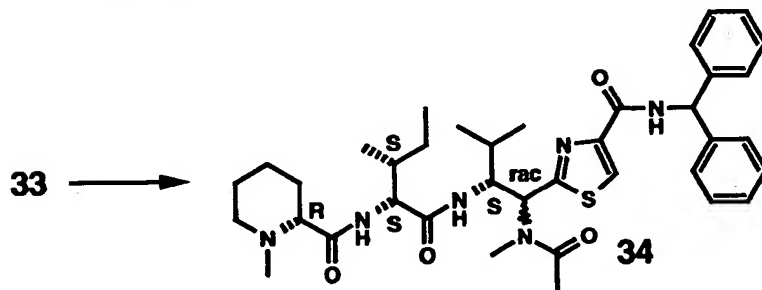
Thiazolsynthese (32)

[0060] 636mg (31) (1.15mmol) werden mit 0.173ml Methylamin-Lösung (33% in Ethanol) (1.38mmol) in 3ml absolutem Methanol 1h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 185mg 3-Dimethylamino-2-isocyano-acrylsäuremethylester (1.2mmol) und 0.086ml Thioessigsäure (1.2mmol) zugegeben und 16h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird dann abgezogen und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Reversed Phase-C18-Phase, Eluent Methanol+0.5%Essigsäure/Wasser+0.5% Essigsäure). Ausbeute: 150mg. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 551.8; gefunden: m/z $(M+H)^+ = 552.7$.



Verseifung von (32) zu (33)

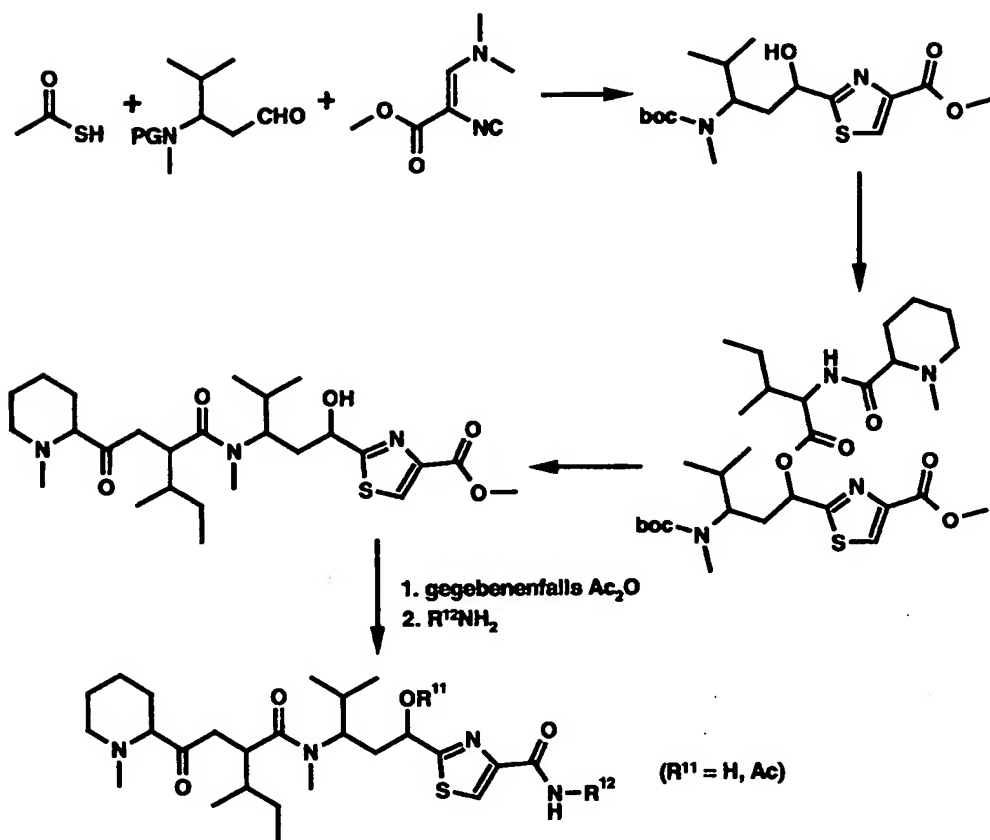
[0061] 61g (32) (0.11mmol) werden in 2ml Tetrahydrofuran gelöst und 10.6mg LiOH (0.44mmol) in 2ml Wasser zugegeben. Diese Mischung wird 16h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 2N HCl neutralisiert. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mittels präparativer HPLC von LiCl befreit (Reversed Phase-C18-Phase, Eluent Methanol+0.5%Essigsäure/Wasser+0.5% Essigsäure). Ausbeute: 50mg. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 537.7; gefunden: m/z $(M+H)^+ = 538.7$.

Kupplung von (33) mit α -Aminodiphenylmethan (34)

[0062] 49.5mg (33) (0.093mmol) werden in 3ml absolutem DMF gelöst und 14.2mg Hydroxybenzotriazol (0.093mmol) sowie 0.012ml Diisopropylcarbodiimid (0.093mmol) zugegeben. Diese Mischung wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann 0.064ml α -Aminodiphenylmethan (0.372mmol) zugesetzt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, die Lösung dann filtriert und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Reversed Phase-C18-Phase, Eluent Methanol +0.5%Essigsäure/Wasser+0.5% Essigsäure).

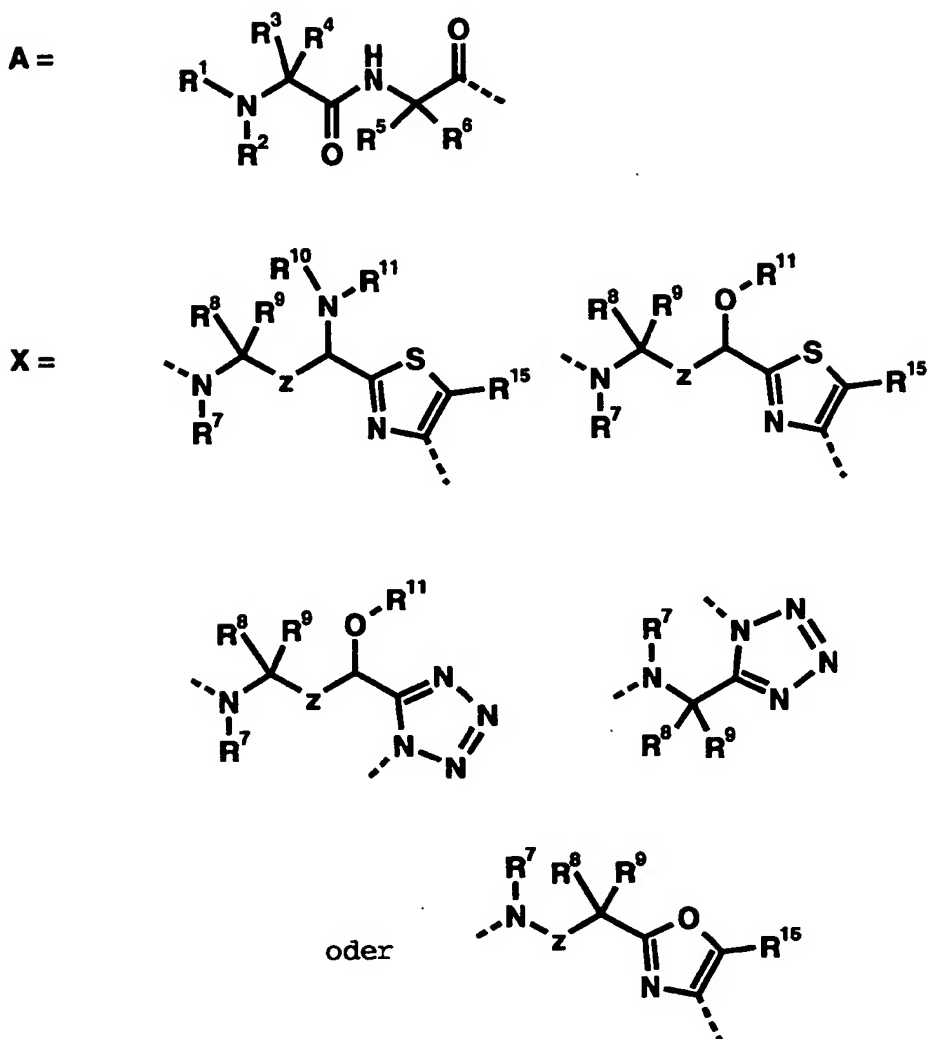
Ausbeute: 30mg. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 703.0; gefunden: m/z $(M+H)^+ = 704.1$.

[0063] Die Sauerstoffanaloga der oben beschriebenen Verbindungen können nach folgendem Reaktionsschema hergestellt werden:

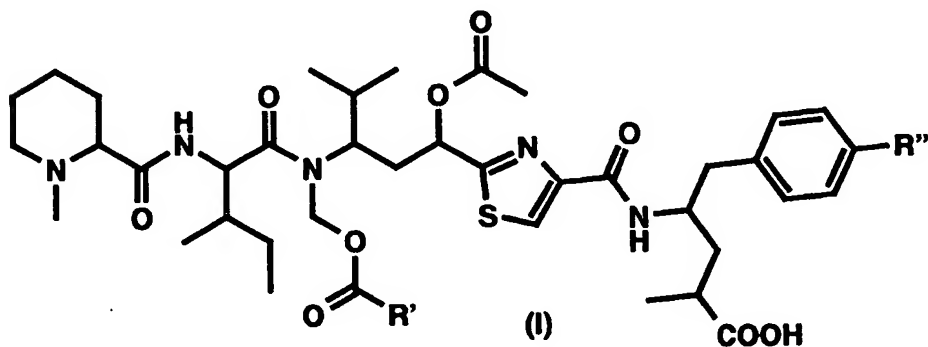


Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel A-X-Y (II), worin

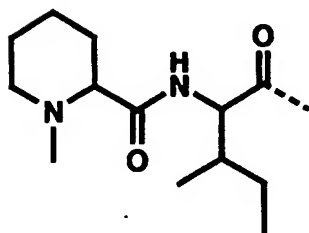


und Y eine Gruppe der Formel $-\text{COR}^2$, $-\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ oder $-\text{COOR}^{12}$, worin z ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom, eine CH_2 -Gruppe oder eine Gruppe der Formel NR^{14} sowie die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} und R^{15} unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocyclo-alkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest, oder zwei der Reste gemeinsam Teil eines Cycloalkyl- oder Heterocycloalkylring-systems sind, oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben; wobei Verbindungen der Formel (I),



worin R' ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, eine Alkenyl-, eine Aryl- oder eine Heteroarylgruppe und R'' ein Wasserstoffatom, eine OH-, eine Alkyl-, eine Aryl- oder eine Heteroarylgruppe ist, ausgenommen sind.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei A die folgende Struktur aufweist:



3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei z eine CH_2 -Gruppe ist.

4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei x die folgenden Strukturen aufweist:



5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei Y eine Gruppe der Formel $\text{-CONR}^{12}\text{R}^{13}$ ist.

6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei R^7 ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, oder eine Heteroalkylkette ist.

7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei R^{11} ein Wasserstoffatom oder eine Acetylgruppe ist.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvanzen enthält.

9. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung von Tumorerkrankungen, immunologisch bedingten Krankheiten, Autoimmunkrankheiten, entzündlichen Erkrankungen und rheumatischer Arthritis.

10. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung von Krebserkrankungen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen